

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Maria DALKO, et al.

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: 5-cholesten-3 β , 25-diol-7-one, ESTERS AND ETHERS THEREOF, PARTICULARLY FOR THE TREATMENT OF DRY SKIN AND SCALP

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☒ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):

<u>Application No.</u>	<u>Date Filed</u>
60/426,390	November 15, 2002
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
France	02 13339	October 24, 2002

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
☐ are submitted herewith
☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Richard L. Treanor

Registration No. 36,379

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

Richard L. Treanor

Registration No. 36,379

100



3

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 24 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT 0213339 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 24 OCT. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL Emmanuelle RENARD - D.I.P.I 6, rue Bertrand Sinholle 92585 CLICHY cedex France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02335/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un oxystérol ou dérivé, pour le traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'ORÉAL	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	14, rue Royale	
	Code postal et ville	75008	PARIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 24 OCT 2002

LIEU 75 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

0213339

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

08 540 W / 260899

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		OA02335/ER	
6 MANDATAIRE			
Nom		RENARD	
Prénom		Emmanuelle	
Cabinet ou Société		L'ORÉAL	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	6 rue Bertrand Sincholle	
	Code postal et ville	92585	CLICHY Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.71.73	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Emmanuelle RENARD 24 Octobre 2002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne un procédé cosmétique de traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un oxystérol ou dérivé, de formule donnée.

5

De nombreuses femmes à partir de trente-cinq ans, et plus particulièrement après la ménopause, se plaignent fréquemment du dessèchement de leur peau, et des manifestations d'inconfort ou inesthétiques qui en résultent (desquamation, teint terne, atonie cutanée). Or, ce dessèchement est dû, comme on le sait maintenant, à une

10

diminution de la production de sébum avec l'âge.

Par ailleurs, les enfants dont la fonction sébacée n'est pas encore active présentent souvent des signes de peau sèche.

15

Le sébum est le produit naturel de la glande sébacée qui, conjointement à la sueur produite par les glandes eccrines ou apocrines, constitue un hydratant naturel de l'épiderme. Il est constitué essentiellement d'un mélange plus ou moins complexe de lipides. Classiquement, la glande sébacée produit du squalène, des triglycérides, des cires aliphatiques, des cires de cholestérol et éventuellement du cholestérol libre

20

(Stewart, M. E., Semin. Dermatol. 11, 100-105 (1992)). L'action des lipases bactériennes convertit une part variable des triglycérides en acides gras libres.

25

Le sébocyte constitue la cellule compétente de la glande sébacée. La production de sébum est associée au programme de différenciation terminale de cette cellule. Durant cette différenciation, l'activité métabolique du sébocyte est essentiellement axée sur la biosynthèse des lipides (la lipogénèse) et plus précisément sur la néosynthèse d'acides gras et du squalène.

30

Un composé permettant de stimuler la production des lipides constituant le sébum, par les cellules de la glande sébacée (les sébocytes), serait donc d'un intérêt certain pour le traitement des peaux sèches oligoséborrhéiques, c'est-à-dire présentant un taux de sébum inférieur à 100 µg/cm² au niveau du front.

A cette fin, il a été proposé dans le brevet US-4,496,556 d'utiliser la DHEA, un stéroïde sécrété par les glandes surrénales, ou ses esters, administrés par voie topique, pour augmenter la production de sébum.

5 Toutefois, pour des questions réglementaires, il n'est pas toujours possible d'utiliser ce type de composés dans le domaine cosmétique. En outre, son efficacité n'est pas suffisante sur les peaux oligoséborrhéiques. Il subsiste donc le besoin de disposer de composés cosmétiquement acceptables, permettant de stimuler efficacement la fonction sébacée en vue de traiter les peaux sèches oligoséborrhéiques.

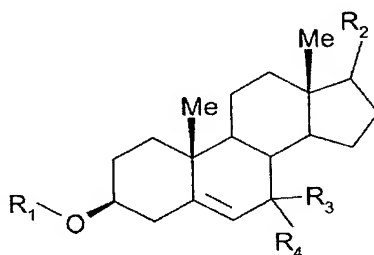
10

De tels composés seraient également utiles dans le traitement des cuirs chevelus secs qui sont souvent associés à des cheveux ternes et atones.

15 La demanderesse a maintenant découvert avec étonnement que certains oxystéroïls et dérivés permettaient de satisfaire ce besoin.

Par "oxystérol", on entend, aux fins de cette demande de brevet, un alcool comportant une structure analogue au cholestérol, qui est oxydé en position 7 et/ou sur la chaîne alkyle située en position 17, laquelle est de longueur variable. Par "dérivés d'oxystéroïls", on entend notamment des composés résultant de l'estérification, l'éthérification, l'amidification, etc. dudit alcool.

25 La présente invention a donc pour objet un procédé cosmétique de traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

R_1 est choisi parmi :

- un atome d'hydrogène ;
- 5 - un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;
- un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C_1 - C_{24} est saturée ou insaturée, linéaire, cyclique ou ramifiée, et éventuellement substituée par un ou plusieurs
- 10 groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;
- un groupe arylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, aryle et hétérocycle ;
- un groupe $O=P(OH)OR$;
- 15 - un groupe $(O)_2SOR$;
- un groupe trialkylsilyle (SiR_3) dans lequel les 3 groupes R peuvent être identiques ou différents ;
- un groupe carbonyloxyalkyle ($ROCO$) ;
- un groupe carbonylaminealkyle ($RNHCO$) ;
- 20 - R_2 est un groupe alkyle en C_3 - C_{12} linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;
- 25 - R_3 et R_4 forment ensemble une liaison $=O$, ou R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène, ou R_3 est un atome d'hydrogène et R_4 est un groupe $-O-R_5$, où R_5 répond à la définition donnée précédemment pour R_1 ;

30 étant entendu que R_2 est substitué par au moins un groupe $-OR$ lorsque R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène ;

R est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_{12} linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes $-OR'$, $-COOR'$, halogène, $-NR'R'$, et aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement

35 substitué par un ou plusieurs groupes $-OR'$, $-COOR'$, halogène et $-NR'R'$;



R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié,

- 5 étant entendu que dans chacun des groupes -NRR et -NR'R', les substituants R, respectivement R', sont identiques ou différents.

Dans la formule (I) ci-dessus :

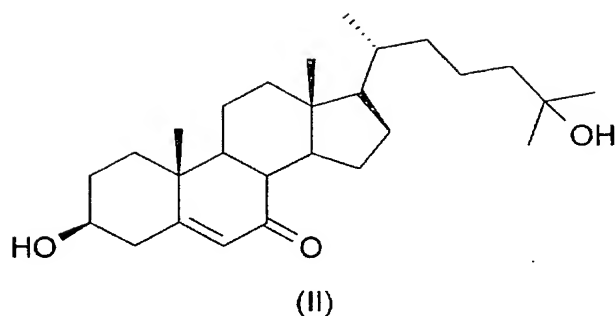
- 10 - les atomes d'halogène peuvent être choisis parmi les atomes de fluor, chlore et brome,
 - les groupes glycosides sont de préférence choisis parmi les groupes glucose, furanose, xylose, fructose et maltose,
 - le groupe aryle est avantageusement choisi parmi les groupes phényle et benzyle,
 15 - l'hétérocycle est de préférence choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine et une pyridine,
 - R et R' sont de préférence indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle saturé en C₁-C₆, en particulier un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle.

20

De préférence, le composé de formule (I) est tel que l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions suivantes sont respectées :

- R₁ = H ou un groupe alkyle en C₁-C₃,
- R₃ et R₄ forment ensemble une liaison =O, ou R₃ et R₄ sont chacun un atome d'hydrogène, ou R₃ = H et R₄ = OH,
- 25 • R₂ est un groupe alkyle saturé en C₅-C₁₀ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OH.

Selon une forme d'exécution particulièrement préférée de l'invention, le composé de
 30 formule (I) est la 5-cholesten-3β,25-diol-7-one de formule (II) suivante :



Ce composé est notamment disponible auprès de la société STERALOIDS sous la
5 référence C6550.

La composition selon l'invention est particulièrement bien adaptée au traitement des
peaux sèches oligoséborrhéiques, c'est-à-dire des peaux présentant un taux de sébum
inférieur à 100 µg/cm² au niveau du front. Ce type de peau se rencontre fréquemment
10 chez les femmes au voisinage de la ménopause, de sorte que la composition utilisée
selon l'invention est de préférence appliquée sur des femmes de plus de quarante ans.

La présente invention a encore pour objet l'utilisation cosmétique d'au moins un
composé de formule (I), tel que défini précédemment, en tant qu'agent pour le
15 traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec

Elle a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I), tel que
défini précédemment, pour la préparation d'une composition, notamment
dermatologique, destinée à traiter les désordres liés aux peaux sèches
20 oligoséborrhéiques, en particulier les dermites.

La quantité de composé de formule (I) utilisable selon l'invention est bien entendu
fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure. D'une
manière générale, le composé de formule (I) sera présent en une quantité suffisante
25 pour augmenter significativement la production de sébum et avantageusement pour
augmenter d'au moins 10% la production de sébum par une culture de sébocytes,
comme décrit dans l'Exemple 1 ci-après.

Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser le composé de formule (I) en une
30 quantité représentant de 0,001% à 5% du poids total de la composition,

préférentiellement en une quantité représentant de 0,05% à 1% du poids total de la composition.

La composition selon l'invention est généralement adaptée à une application topique sur la peau et/ou le cuir chevelu et elle contient donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les muqueuses.

Pour une application topique sur la peau, cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et elle peut être notamment sous forme d'une solution huileuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. On préfère utiliser selon cette invention une composition sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, en particulier sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage pour la peau. Elle peut aussi être utilisée comme shampooing ou après-shampooing.

De façon connue, la composition utilisée selon l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse ou dans les vésicules lipidiques. En tout état de cause, ces adjuvants, ainsi que leurs proportions, seront choisis de manière à ne pas nuire aux propriétés recherchées des oxystérols selon l'invention.

Lorsque la composition utilisée selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le co-émulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

15

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-100, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

20

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

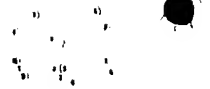
25

Comme actifs, il sera avantageux d'introduire dans la composition utilisée selon l'invention au moins un composé choisi parmi : les agents desquamants ; les agents hydratants ; les agents apaisants ; et les agents stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes.

30

En effet, la stimulation de la séborrhée par les oxystérols et dérivés selon l'invention peut, chez certaines personnes, fournir un terrain de prolifération pour la microflore

35



résidente de l'ostium folliculaire (*Propionibacterium acnes* en particulier), provoquant ainsi une hydrolyse importante des triglycérides du sébum en acides gras libres et la réduction des insaturations des acides gras poly-insaturés (acide linoléique en particulier). Ces deux phénomènes peuvent concourir à une kératinisation de l'infundibulum et à la formation d'un micro-comédon. Celui-ci peut dégénérer en comédon, bouchant et dilatant le pore de façon inesthétique. A un stade plus avancé, ce bouchon peut diverger vers une lésion acnéique inflammatoire.

L'ajout d'agents desquamants ou régulant la prolifération ou la différenciation des kératinocytes à la composition selon l'invention permettent d'éviter la formation de ces comédons. De même, des agents anti-bactériens ou bactériostatiques permettraient, en modérant la prolifération de la microflore résidente, d'obtenir le même effet.

En outre, les agents hydratants peuvent compléter l'effet obtenu à l'aide de l'oxystérol selon l'invention, et les agents apaisants sont utiles pour améliorer le confort des peaux sèches oligoséborrhéiques.

Des exemples de tels actifs additionnels sont donnés ci-dessous.

20 Agents desquamants

Par "agent desquamant", on entend tout composé capable d'agir :

- soit directement sur la desquamation en favorisant l'exfoliation, tel que les β -hydroxyacides, en particulier l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les α -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de *Saphora japonica* ; le resvératrol ;
- soit sur les enzymes impliquées dans la desquamation ou la dégradation des cornéodesmosomes, les glycosidases, la stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE) voire d'autres protéases (trypsine, chymotrypsine-like). On peut citer les agents chélatant des sels minéraux : l'EDTA ; l'acide N-acyl-N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-

oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que décrits dans EP-0 852 949, ainsi que le méthyl glycine diacétate de sodium commercialisé par BASF sous la dénomination commerciale TRILON M) ; le miel ; les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

Agent hydratant

Par "agent hydratant", on entend :

10

- soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. On peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;

15

- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, et la N- α -benzoyl-L-arginine ;

25

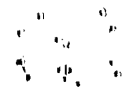
- soit un composé activant les glandes sébacées tel que la DHEA et ses dérivés, et la vitamine D et ses dérivés.

Agents stimulant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes

30

Les agents stimulant la prolifération des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les rétinoïdes tels que le rétinol et ses esters, dont le palmitate de rétinyle ; le phloroglucinol ; les extraits de tourteaux de noix commercialisés par la société GATTEFOSSE ; et les extraits de Solanum tuberosum commercialisés par la société SEDERMA.

35



Les rétinoïdes sont préférés pour une utilisation dans cette invention, en particulier le rétinol et ses esters.

- 5 Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes comprennent par exemple les minéraux tels que le calcium ; l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Photopréventine®; le beta-sitosteryl sulfate de sodium commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale Phytocohésine® ; et l'extrait de maïs commercialisé par la société SOLABIA sous la
- 10 dénomination commerciale Phytovityl®.

Agents apaisants

- Parmi les matières premières efficaces comme agents apaisants, on peut citer de
- 15 façon non limitative les actifs suivants : les triterpènes pentacycliques, comme l'acide β -glycyrrhétinique et ses sels et/ou ses dérivés (acide glycyrrhétique monoglucuronide, stearyl glycyrrhetinate, acide 3- stéaroxyloxy glycyrrhétique), l'acide ursolique et ses sels, l'acide oléanolique et ses sels, l'acide bétulinique et ses sels ; les extraits de Paeonia suffruticosa et/ou lactiflora, de Rosmarinus officinalis, d'épilobe, de Pygeum,
- 20 de Boswellia serrata, de Centipeda cunnighami, d'Helianthus annuus, de Cola nitida, de clou de girofle et de Bacopa moniera ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; les extraits d'algues, en particulier de Laminaria saccharina ; l'huile de Canola, de Tamanu, de calophillum, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' α -bisabolol et les
- 25 extraits de camomille ; l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloë vera ; les phytostérols ; la cortisone, l'hydrocortisone, l'indometacine la bête méthasone.

- On peut citer en outre les antagonistes de substances P et notamment : les sels de
- 30 strontium ; les eaux thermales et en particulier l'eau thermale du bassin de Vichy et l'eau thermale de La Roche Posay ; les extraits bactériens et en particulier l'extrait de bactéries filamenteuses non photosynthétiques décrit dans la demande de brevet EP-0 761 204, préparé de préférence à partir de bactéries appartenant à l'ordre des Beggiatoales, et plus particulièrement au genre Vitreoscilla. Préférentiellement, on
- 35 utilise selon l'invention une souche de *Vitreoscilla filiformis*.

On peut également citer les antagonistes de CGRP et en particulier un extrait de cellules (de préférence indifférenciées) d'au moins un végétal de la famille des Iridacées, obtenu par culture *in vitro*. L'Iridacée appartient de préférence au genre Iris.

- 5 En particulier, on préfère utiliser un extrait aqueux d'*Iris pallida*, comme décrit dans la demande EP-0 765 668.

On peut enfin citer les antagonistes de bradykinine et en particulier un extrait d'au moins un végétal de la famille des Rosacées, de préférence cultivé *in vivo*.

- 10 Préférentiellement, on utilise selon l'invention un végétal appartenant au genre Rosa, avantageusement de l'espèce *Rosa gallica*, plus préférentiellement un extrait hydroglycolique de pétales de *Rosa gallica*, comme décrit dans la demande de brevet EP-0 909 556.

15 Agents anti-bactériens

Les agents antibactériens susceptibles d'être utilisés dans la présente invention peuvent notamment être choisis parmi le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphényl éther (ou triclosan), le 3,4,4'-trichlorobanilide, le phénoxyéthanol, le phénoxypropanol, le phénoxyisopropanol, l'hexamidine iséthionate, le métronidazole et ses sels, le miconazole et ses sels, l'itraconazole, le terconazole, l'éconazole, le ketoconazole, le saperconazole, le fluconazole, le clotrimazole, le butoconazole, l'oxiconazole, le sulfaconazole, le sulconazole, le terbinafine, le ciclopirox, le ciclopiroxolamine, l'acide undécylénique et ses sels, le peroxyde de benzoyle, l'acide 3-hydroxy benzoïque, l'acide 4-hydroxy benzoïque, l'acide phytique, l'acide N-acétyl-L-cystéine, l'acide lipoïque, l'acide azélaïque et ses sels, l'acide arachidonique, le résorcinol, le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy diphényl éther, le 3,4,4'-trichlorocarbanalide, l'octopirox, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, le caprylyl glycol, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le dichlorophenyl imidazol dioxolan et ses dérivés décrits dans le brevet WO9318743, le farnesol, les phytosphingosines et leurs mélanges.

Les agents antibactériens préférés sont le triclosan, le phénoxyéthanol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le caprylyl glycol, le farnesol et l'acide azélaïque.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral.

EXEMPLES

5

Exemple 1 : Mise en évidence de l'activité d'un oxystérol selon l'invention sur la lipogénèse

On a testé le composé de formule (II) sur un modèle de sébocytes humains
10 immortalisés en culture, issus de la lignée SZ95 décrite dans Zouboulis, C.C.,
Seltmann, H., Neitzel, H. & Orfanos, C.E., Establishment and Characterization of an
Immortalized Human Sebaceous Gland Cell Line, J. Invest. Dermatol., 113, 1011-1020
(1999).

15 Le test a consisté à mesurer la quantité de lipides produite par les sébocytes de la
lignée (à confluence), en présence ou non d'agents actifs, dilué dans le DMSO, de
telle sorte que la quantité finale de DMSO dans le milieu de culture soit 0,1%. Après 2
jours de traitement, les cellules adhérentes sont traitées par du Rouge de Nile
(1µg/ml). Le contenu en lipides est ensuite quantifié par mesure de la fluorescence du
20 colorant (couple d'excitation/émission : 485-540nm pour les lipides neutres).

Les tests sont réalisés en sixplicates et l'expérience est renouvelée quatre fois.

En parallèle, des tests de prolifération (MUH) et de viabilité cellulaire (LDH) permettent
25 de vérifier que les effets obtenus ne sont pas liés à une modification notable de ces
paramètres biologiques.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous :

CONCENTRATION EN COMPOSE (II)	VARIATION DES LIPIDES (par rapport au témoin)	p
10^{-4} M	+ 90 %	< 0,001
10^{-5} M	+ 85 %	< 0,001

Comme il ressort de ce Tableau, le composé de formule (II) induit une augmentation importante de la lipogénèse sébocytaire.

- 5 En outre, dans le même test, la DHEA, testée à la concentration de 10^{-5} M n'a conduit qu'à une augmentation de 13 % du contenu en lipides du sébum. Les oxystéroïls et dérivés selon l'invention sont donc plus efficaces que la DHEA.

Exemple 2 : Composition cosmétique (émulsion H/E)

10

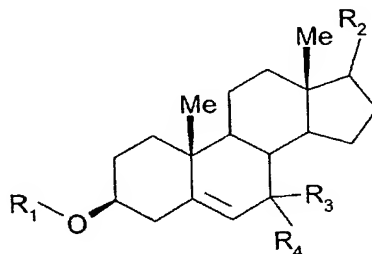
Cette composition est préparée de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités données dans ces exemples sont indiquées en pourcentages pondéraux.

	5-cholestén-3 β ,25-diol-7-one	0.3 %
15	Extrait lyophilisé de romarin	0.2 %
	Stéarate de glycérol	2 %
	Polysorbate 60	1 %
	Acide stéarique	1.4 %
	Triéthanolamine	0.7 %
20	Carbomer	0.4 %
	Huile d'olive	12 %
	Fraction liquide du beurre de karité	12 %
	Octyldodécanol	6 %
	Isononanoate d'isononyle	10 %
25	Antioxydant	0.05 %
	Parfum	0.5 %
	Conservateur	0.3 %
	Eau	qsp 100 %

- 30 Cette composition, utilisée en applications bi-quotidiennes, permet de redynamiser la fonction sébacée des peaux sèches.

REVENDICATIONS

1. Procédé cosmétique de traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec, comprenant l'application topique sur la peau ou le cuir chevelu d'une composition renfermant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

R_1 est choisi parmi :

- un atome d'hydrogène ;
- 15 - un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;
- un groupe alkylcarbonyle, dont la partie alkyle en C_1 - C_{24} est saturée ou insaturée, linéaire, cyclique ou ramifiée, et éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;
- 20 - un groupe arylcarbonyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, aryle et hétérocycle ;
- un groupe $O=P(OH)OR$;
- 25 - un groupe $(O)_2SOR$;
- un groupe trialkylsilyle (SiR_3) dans lequel les trois groupes R peuvent être identiques ou différents ;
- un groupe carbonyloxyalkyle ($ROCO$) ;
- un groupe carbonylaminealkyle ($RNHCO$) ;

- R_2 est un groupe alkyle en C_3 - C_{12} linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-OR$, $-SR$, $-COOR$, $-NRR$, halogène, sulfate, phosphate, glycoside, aryle et hétérocycle ;

- 5 - R_3 et R_4 forment ensemble une liaison $=O$, ou R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène, ou R_3 est un atome d'hydrogène et R_4 est un groupe $-O-R_5$, où R_5 répond à la définition donnée précédemment pour R_1 ,

étant entendu que R_2 est substitué par au moins un groupe $-OR$ lorsque R_3 et R_4
10 sont chacun un atome d'hydrogène ;

R est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_{12} linéaire, cyclique ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes $-OR'$, $-COOR'$, halogène, $-NR'R'$, et aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement
15 substitué par un ou plusieurs groupes $-OR'$, $-COOR'$, halogène et $-NR'R'$;

R' est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié,

20 étant entendu que dans chacun des groupes $-NRR$ et $-NR'R'$, les substituants R , respectivement R' , sont identiques ou différents.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit atome d'halogène est choisi parmi les atomes de fluor, chlore et brome.

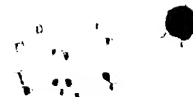
25

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit groupe glycoside est choisi parmi les groupes glucose, furanose, xylose, fructose et maltose.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que
30 ledit groupe aryle est choisi parmi les groupes phényle et benzyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit hétérocycle est choisi parmi un indole, une pyrimidine, une pipéridine, une morpholine, un pyrane, un furane, une pipérazine et une pyridine.

35



6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R et R' sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle saturé en C₁-C₆.
- 5 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R et R' sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le
- 10 composé de formule (I) est tel que l'une au moins, et de préférence toutes, les conditions suivantes sont respectées :
- R₁ = H ou un groupe alkyle en C₁-C₃,
 - R₃ et R₄ forment ensemble une liaison =O, ou R₃ et R₄ sont chacun un atome d'hydrogène, ou R₃ = H et R₄ = OH,
 - 15 • R₂ est un groupe alkyle saturé en C₅-C₁₀ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -OH.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est la 5-cholesten-3 β ,25-diol-7-one.
- 20 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule (I) représente de 0,05% à 1% du poids total de la composition.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que
- 25 lesdites peaux sèches sont des peaux sèches oligoséborrhéiques.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que ladite composition est appliquée sur des femmes de plus de quarante ans.
- 30 13. Utilisation cosmétique d'au moins un composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, en tant qu'agent pour le traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec.

14. Utilisation d'au moins un composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'une composition destinée à traiter les désordres liés aux peaux sèches oligoséborrhéiques.

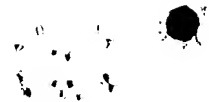
5 15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que lesdits désordres sont les dermites.

10 16. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, et au moins un composé choisi parmi : un agent desquamant, un agent hydratant, un agent apaisant, un agent favorisant la prolifération et/ou la différenciation des kératinocytes et un agent anti-bactérien.

15 17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que ledit agent desquamant est choisi parmi : l'acide salicylique et ses dérivés (dont l'acide n-octanoyl 5-salicylique) ; les α -hydroxyacides, tels que les acides glycolique, citrique, lactique, tartrique, malique ou mandélique ; l'urée ; l'acide gentisique ; les oligofucoses ; l'acide cinnamique ; l'extrait de *Saphora japonica* ; le resvératrol ; l'EDTA ; l'acide N-acyl-
20 N,N',N' éthylène diaminetriacétique ; les composés aminosulfoniques et en particulier l'acide (N-2 hydroxyéthylpiperazine-N-2-éthane) sulfonique (HEPES) ; les dérivés de l'acide 2-oxothiazolidine-4-carboxylique (procystéine) ; les dérivés d'acides alpha aminés de type glycine (tels que le méthyl glycine diacétate de sodium) ; le miel ; et les dérivés de sucre tels que l'O-octanoyl-6-D-maltose et la N-acétyl glucosamine.

25

18. Composition selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce que ledit agent hydratant est choisi parmi : les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1-2
30 diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ; le thréaloïse et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone



carboxylique, la N- α -benzoyl-L-arginine ; la DHEA et ses dérivés ; et la vitamine D et ses dérivés.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, caractérisée en ce que ledit agent apaisant est choisi parmi : les triterpènes pentacycliques, comme l'acide β -glycyrrhétinique et ses sels et/ou ses dérivés, l'acide ursolique et ses sels, l'acide oléanolique et ses sels, l'acide bétulinique et ses sels ; les extraits de *Paeonia suffruticosa* et/ou *lactiflora*, de *Rosmarinus officinalis*, d'épilobe, de *Pygeum*, de *Boswellia serrata*, de *Centipeda cunnighami*, d'*Helianthus annuus*, de *Cola nitida*, de clou de girofle et de *Bacopa moniera* ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; les extraits d'algues, en particulier de *Laminaria saccharina* ; l'huile de Canola, de Tamanu, de calophillum, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' α -bisabolol et les extraits de camomille ; l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloë vera ; les phytostérols ; la cortisone, l'hydrocortisone, l'indométacine la bête méthasone ; une souche de *Vitreoscilla filiformis*, un extrait aqueux d'*Iris pallida* ; et un extrait hydroglycolique de pétales de *Rosa gallica*.
20. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, caractérisée en ce que ledit agent favorisant la prolifération des kératinocytes est un rétinol, tel que le rétinol et ses esters.
21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, caractérisée en ce que ledit agent antibactérien est choisi parmi : le triclosan, le phénoxyéthanol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le caprylyl glycol, le farnésol et l'acide azélaïque.
22. Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 21, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une émulsion huile-dans-eau.

reçue le 13/11/02

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11 235*02


DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

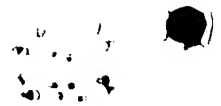
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA02335/ER	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213339	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un oxystérol ou dérivé, pour le traitement des peaux sèches ou du cuir chevelu sec.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'ORÉAL 14, rue Royale 75008 PARIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16, Résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF S/YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAVEZZA	
Prénoms		Alexandre	
Adresse	Rue	40, avenue Nelson Mandela	
	Code postal et ville	93290	TREMBLAY-EN-FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 24 Octobre 2002 Emmanuelle RENARD			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



Docket No.: 231042US

Filing Date: Herewith



22850